

# RPJ News

2019年 4月号

特定非営利活動法人(NPO法人)

精神保健福祉交流促進協会 Refresh Project

〒130-0001 東京都墨田区吾妻橋2-17-7-801

毎月1回発行 E-mail ref-pj@mx5.ttcn.ne.jp

発行責任者：志井田美幸/ 長野敏宏/ 仁木守

連絡先 090-1811-7119

ホームページ <http://www2.ttcn.ne.jp/ref-pj/>

## 内 容

### \* 向精神薬を科学する

-「非定型」抗精神病薬の神話終焉と人薬(ひとぐすり)について-

藤代健生病院 薬剤師 石田 悟

### \* 事務局からのお知らせ

○ ～故仁木美知子さんを偲んで～ リフレッシュセミナーin 東京 2019のご案内

皆さんこんにちは青森県弘前市の貴田岡です。時代は慌ただしく「平成」から「令和」に変わろうとしています。弘前市は桜が咲きゆったりとした遅めの春を迎えています。皆さんにとって平成はどのような時代でありましたか？

今回は私が病院で働いていた時代にお世話になった薬剤師の石田悟さんをお願いして原稿をあげていただきました。本文を見ていただければわかりますが、石田さんは薬剤師の立場で有りながら、いや薬剤師の立場であるからこそ精神科で使っている「薬」を真摯に受け止め、患者さんと作る現実を大切にしながら研究し使用しています。この文では精神科の薬の歴史やそれらを取り巻く裏表を書き、それと同時に私たちの関わりの大切さを書いています。内容は難しい部分も多く長文であることもあり私も何回読み直しても「う～ん」と悩む所も多いのですが(ただ私の勉強が足りないだけなのですが)、それでもこの文章を通じて日頃の関わりの大切さを考えるきっかけになっていただけたら幸いです。

尚本原稿は津軽保健生活協同組合藤代健生病院(弘前市)が毎年職員の研究や振り返り、新人教育等の一環として「医報」として発行されている原稿を、石田様のご厚意で若干の手直しの上ご投稿いただきました。

### \* 向精神薬を科学する

-「非定型」抗精神病薬の神話終焉と人薬(ひとぐすり)について-

藤代健生病院 薬剤師 石田 悟

1)はじめに

高木俊介(高木クリニック)は、「統合失調症のひろば」(2013年春号、抗精神病薬の神話～統合失調症に対する薬物治療への妄信から脱するために、前編、p87-93)のなかで、『……薬物療法なしには統合失調症の治療は成り立たないとまで、教科書や啓蒙書に何ら疑問なく書かれるようになったのは、おそらく今世紀に入ってからであろう。それは、前世紀に冷戦体制が終了し、新自由主義経済が世界を席卷していくのと軌を一にしている。また、90年代からは、製薬会社によって「非定型抗精神病薬」「第二世代抗精神病薬」と名付けられた新規抗精神病薬が続々と市場に投入された……中略……、今では若い世代の精神科医は、ハロペリドールやクロプロマジンという処方を見ると、前近代の精神科医に対してあからさまに軽蔑の目を向けるほどである。ガラバゴス精神科医というわけである……』と述べている。日本は欧米に遅れること10年目の1996年に最初の「非定型」抗精神病薬(以下、「非定型」薬と略す)であるリスペリドンが市場化され、現在ではクロザピンを含め8種類が臨床の場で使用されている(化学的に「非定型」薬に分類されているゾテピン、スルピドを含めると10種類)。高木も指摘しているように、「非定型」薬を販売する多国籍製薬企業は、従来型抗精神病薬(以下、「定型」薬

と略す)との間に、「定型(第一世代)」、「非定型(第二世代)」といった文学的二分法による差別化、選別化を意図的に図るとともに、利益共同体関係にある(?)一部生物学的精神医学者や薬学研究者&薬剤師、臨床医を大々的に動員し、「定型」薬に比べ、①錐体外路性副作用を起こさず、②鎮静作用が少なく飲み心地が良く、患者に優しい薬であり、③陽性症状はもとより陰性症状をも改善する作用とともに、④処方における単剤化が十分可能などを売り文句に、徹底した医療機関への“刷り込み”を行ってきた。ある研究会に参加したおり(2004年)、演者(精神科医)は講演の中で、今どき「非定型」薬を治療の中心に置かない医療は精神医療ではない(べき論)、とまで述べていた。まさに「非定型」薬に対する妄信・狂騒(バブル)の時代であった。演者の話を聴きながら私は、「とてつもない気持ちの悪さ」を感じると同時に、直感的に「何かが違う(間違っている)」と思った。当時はまだ、「非定型」と「定型」薬との有用性や安全性、費用対効果に関する大規模比較試験、メタ解析、コホート研究といった報告が皆無であり、その場で反証することはできずもどかしく思ったが、しかし「このバブル」はいつか必ず弾けると思った。本報告は、「非定型」薬の“神話”誕生に向け米国精神医学界と多国籍製薬企業が果たしてきた歴史的経緯を中心に考察し、主として2005年以降に明らかにされてきた「非定型」薬の有用性、安全性“神話”の終焉に関する諸論文をなぞるとともに、“神話なき後”の患者・当事者への向き合い方(薬物を介した「共依存的関係」からの止揚と“人薬”の効用)について私見を述べるものである。

◇寄り道(1)～「非定型」薬による単剤化という「べき論」について:

私は、精神科で働く薬物は治療用具として極めて重要な役割を果たしていると考える一人であり、治療における「単剤化」を否定する立場ではないが、「べき論」を推進する人たちの多くは、回復論からの視点ではなく病理攻撃的治療観(症状を諸悪の根源とみなす考え方)に基づいていたことや諸外国との投与薬剤数の単純な比較(およびCPZ換算というドパミン受容体遮断力だけの単純な比較)だけで論じる姿勢に違和感があった。記憶が確かではないのだが(そして原著論文も手元にないのだが)、入職二年目に、1950年代後半に書かれたフランスの論文(事例報告)をある医師から紹介され読んだことがある。論文は、「安全、自由、親密さ、非拘束」を基本とするモラル・トリートメント(人間的治療～中井久夫による)的接近を行い、人格荒廃状態にあった患者が市場化されたばかりのクロルプロマジンの内服(単独療法)と祈り、軽い農作業や遊戯、絵画を介した関り(今という作業療法)、そして何よりも“柔らかい受容的環境”のもとでの徹底した養生により「回復」し、母親とともにレストランで食事をするまでになった、画家を志す青年の報告であった。この一例報告から私が学んだことは、統合失調症からの「回復」には、脳内環境を変える薬物の果たす役割も大きい、それと同程度に(もしくはそれ以上に)療養環境、軽い農作業といった「場」が持つ力、家族の支えようとする力と遊びを含めた侵襲的でない関りの重要性であり、(一見)不変に見えるなかに、「回復」に向けて少しでも前に進もうとする患者自身の「小さな変化」を見逃さない、著者の臨床眼の鋭さであり豊かさであった。統合失調症からの「回復」に必要な要件については、拙論、「回復指数式」・再考(津軽保健精神神経科医報、Vol-34、No-1、p-3～11、2013年)でも述べたが、精神科の薬物は苦手なところや不器用さ、不得意な部分を補う力は全くなく、まして「人生」を語ることがない以上、その限界性を認識しつつ、患者の治ろうとする底力(自己治癒努力、レジリエンス)や家族の支えようとする力の見きわめと援助、棲む所やディケアなどの憩える場(手抜き、息抜きができる場)、働ける場、金銭的保証などの社会的サポート力といった「環境を一所懸命に耕すこと」(患者の生きる条件の拡大)が「回復」への近道であることを述べた。そして、患者を取りまく「対人・対物環境面」の充実こそが単剤化を保障する“鍵”であることを強調した。しかし、「非定型」薬バブルの嵐が吹き荒れるなかで繰り返し聞かされた単剤化の一面的強調論には、「環境面」の果たす重要な役割や患者のレジリエンス能力などに言及した報告は皆無に近く、臨床の場に身を置く一人として、「べき論」は実に底の浅い非現実的な戦術に思え、Sullivanの言葉を借りれば「妄想的色調」を帯びた幻声としてしか私には聴こえてこなかった。

2)「非定型」薬の“神話”誕生までの経緯;

フリージャーナリストで、精神科医療と製薬企業との関係を精力的に追及し、執筆活動を展開してきた R.ウィタカー(Robert Whitaker)の著書に、「ANATOMY OF AN EPIDEMIC-Magic Bullets, Psychiatric

Drugs, and Astonishing Rise of Mental Illness in America」がある(2010年刊～心の病の「流行」と精神科治療薬の真実、福村出版、2012年出版)。監訳者である小野善郎(和歌山県立精神保健福祉センター所長)は「まえがき」で、著者であるR. ウィタカーの立場は「精神科薬物療法を否定するものではなく、本書を執筆した意図は、画期的な精神科治療薬が普及したのに(SSRI や「非定型」薬など～石田)精神疾患の転帰は薬物療法が導入される以前よりも決して良くなっていないどころか、むしろ悪化しているようにさえ思われるのは何故だろうか」とする“素朴な疑問”から出発したとしている。そして、本書が詳細に伝える精神科薬物療法の「仮説」をめぐる精神科医、米国精神医学会(American Psychiatry Association、以下、APAと略す)、患者団体、製薬会社、政府機関(国立精神保健研究所～National Institute Mental Health、以下、NIMHと略す)の利害関係は生々しいものがあるが、本書の物語が決して日本にとって「対岸の火事」でない理由として、(1)登場する米国の巨大製薬企業にとって日本は重要なマーケットであること、(2)精神科医療の世界でも、良質な治療として EBM 推奨の流れが強まっているが、エビデンスとされるものの多くは米国からの情報に基づいており(そしてその多くが多国籍製薬企業お抱えのゴーストライターにより書かれた内容であったことが今日明らかにされている～石田)、日本が米国の新薬開発と無縁でないことを運命づけている、と述べている。

では、「非定型」薬の“神話”は、どのような文脈のもと、何を主要な武器として誕生してきたのであろうか。

#### 2-1) クロルプロマジンが誕生した1950年代の米国精神医学界の動き;

それは最初の抗精神病薬・クロルプロマジンの誕生(1952年)から始まった、とウィタカーは述べている。クロルプロマジンの登場は、それまでの治療法(インシュリン・ショック療法、電気けいれん療法、持続睡眠療法、精神外科療法など)を臨床の中心から一掃し、長期間の拘束や長期入院からの解放を促進するなど<sup>注1)</sup>、「非定型」薬がそうであったように歓喜の嵐で迎えられ、「奇跡の薬」と呼ばれた。そして「奇跡の薬」の市場化とほぼ同時期に、米国精神医学界はイミプラミン(抗うつ薬)やベンゾジアゼピン(抗不安薬)を手にする幸運に恵まれた。APAのなかでは当時、社会精神医学、力動精神医学、精神分析学、反精神医学、生物学的精神医学などが「雑居」していた。

比較的少数派であった生物学的精神医学派は、クロルプロマジンその他の向精神薬の誕生に活気づき、NIMHや他の研究者らによる薬理反転主義の立場(薬理作用から原因を特定しようという考え方)からの様々な仮説(脳内の化学的不均衡仮説)の提示もあり、身体科がそうであるように、「精神疾患には生物学的な原因があり、この原因を薬物で解決すれば病気が治療できる!」とする“バラ色の未来”を思い描いていた。一方、クロルプロマジンの登場にあわせるかのように、APAの登録指標である「精神障害の診断と統計マニュアル(Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders～以下、DSMと略す)第I版が出版されている(1952年)。周知のようにDSMは、第二次世界大戦のさなか、戦争を遂行する上で最も重要な兵士の(戦えるかどうかの)評価と選別、そして治療に精神科医を国家総動員したことに始まる。後に精神科医らの「観察結果」をもとに、精神科医であり軍人のウィリアム・C・メニングが率いる委員会がメディカル203と名付けられた新しい分類方法を開発し、1943年に当時の軍医総監の主導で「陸軍省技術告示」として刊行され、これがDSMへとつながっていく。「(戦争遂行のためという)暗い出生の過去」を持つDSMだが、その第I版と1968年に刊行された第II版においては、私が入職当時に医局集団から学んだ力動精神医学の考え方が未だ反映されていた。

#### 2-2) 1960年代から70年代にかけての米国精神医学界の動き;

しかし60年代に入ると、提示された薬理反転主義からの仮説のほとんどは実証性がないとして批判にさらされ、有害事象の多発など薬物治療の問題点が指摘されるようになり、熱狂は徐々に失望へと変わっていった。生物学的精神医学派にとっての最初の危機であった。1961年には、反精神医学者であるトーマス・サズが「精神疾患は脳の病気」とする生物学的精神医学に対する批判を展開し、米国精神医学界の流れは70年代初頭にかけてフロイト派による心理療法に大きくシフトしていくこととなる。反精神医学の影響とベンゾジアゼピン系薬物の有害事象に気づいた神経症を中心とした患者の多くは、心理療法やカウンセリングを志向するようになり、1975年までには医師資格を持たないセラピストの数が精神科医の総数を上回る事態となった。さらに、精神的

異常や生の困難さは個人と環境との相互作用により発現するとした社会精神医学派が急速に台頭してきていた。これら三つ巴によるAPAの「内部対立」が影響してか、1970年代には、1950年代と比べ精神医学を専攻する学生の数が11%から4%に激減することとなる。その理由をウィタカーは、『医学生が精神医学を選択しない主な理由は、精神科の治療は「効果が薄い」と見ているからだった。これは、精神医学界が語りたくもなければ認めたくもない事実だった』(前著第IV部、妄想の証明、第13章、イデオロギーの台頭、p-399より)と述べている。50年代後半からAPA内部でその勢力を徐々に拡大しつつあった生物学的精神医学派だが、前述した内部の力動の変化や新しい潮流(セラピストによる心理療法の隆盛)に自らの存在の危機を感じとり、その巻き返しに向け身体科の「医学モデル」に基づいた精神医学の「医療の復権」を打ち出した。それは、医師だけができて心理療法士やケースワーカーにはできない領域、つまり疾患名が決まればそれに適した「薬」を投与することであり、向精神薬のイメージを回復することができれば精神医学も医学の世界で生き残れるとするものであった。そして、「医学モデル」に基づく精神医学の「医療の復権」というスローガンは、(薬物の効果をある程度認めつつも、その使用にあたっては非常に慎重であった)フロイトの流れを汲む精神分析学や力動精神医学、社会精神医学をAPAから駆逐することを意味していた<sup>注2)</sup>。一方で生物学的精神医学派による「APAの新しい方向づけ」は、70年代に向精神薬の売り上げの低迷に悩み、その打開の道を探っていた多国籍製薬企業の利害とも一致し、これ以降、急速に「利益共同体関係」の道を進むこととなる。

生物学的精神医学派はつぎに、APA内部での地盤をより強固とするため、1974年、R.スピッツァーを責任者とするDSM第II版改定の作業チームを立ち上げ、3年後に「医学モデルの砦」(M.Wilson ; DSM-III and the transformation of American psychiatry. American Journal of Psychiatry, 150:399-410, 1998)であるDSM第III版を完成させる。発表当時、米国心理学協会会長のセオドア・ブラウは、「DSM第III版は、科学的根拠のある分類システムというよりAPAの政策方針書に近い」と“その本質”を指摘していたが、後述するように、DSM第III版は生物学的精神医学派の勝利を決定づけるものとなる。多国籍製薬企業との関係でいえば、DSM第III版が完成すると米国でも英国でも抗うつ薬(SSRI)・プロザックの市場化を抱えていたイーライリリー社が「本腰」を入れて資金援助に乗り出し、米国内ではうつ病啓発の小冊子800万部とポスター20万枚が配布された(D.ヒーリー著、抗うつ薬の功罪、みすず書房、p-20より)。

つまり、“操作的診断(操作主義)”というDSMの「構造」は、多国籍製薬企業にとって新薬開発はもとより、(イーライリリー社がそうであったように家族会や社会全体を巻き込んでの)疾病啓発運動、Selling-Sickness(病気創り)やDisease Mongering(情報操作により薬の売り上げの増大を図る～社会科学用語にいうルーピング効果)など、彼らのマーケティング戦略上において「金のなる樹」(市場原理主義のツールであり重要な武器)を提供することとなった。後述する利益相反関係の点では、1950年代から60年半ばまでのAPAの財政は非常に逼迫した状態だったが、生物学的精神医学派がAPA内部で「絶対的な権力」を手にし始めたこの頃には、多国籍製薬企業からの膨大な資金援助<sup>注3)</sup>により安定化することとなる。

診断領域の境界をそれまで以上に広げ、Medicalization(医療化)を可能にするDSMという武器(道具)と生物学的精神医学という“語り部”を得た多国籍製薬企業は、「非定型」薬を含めた向精神薬の“神話”創造に向けた動きを加速することとなる。

注1) 抗精神病薬により「脱施設化」が進んだとする“神話”について:

抗精神病薬により「脱施設化」が進んだとするのは、多国籍製薬企業や精神薬理学者の重要な“拠り所”であり、「自明の理」であった。しかし、リチャード・ワーナーはその著書、「Recovery from schizophrenia (1994年刊～邦題は統合失調症からの回復、中井久夫ほか監訳、岩崎学術出版、2005年出版)」で、85件のメタ解析の結果として、①1990年代前半の(「非定型」薬の時代～石田)統合失調症からの回復率は、今世紀初頭の20年間のそれと比較して特別優れているわけではなく、②1955年の直前に抗精神病薬が出現したが、長期的な転帰にはほとんど影響を及ぼしていないこと、③米国連邦、州、群、私立病院の入院患者の割合、および入院患者数の1935年から1970年までの統計上の推移から、一般人口に占める精神病院の入院患者の割合は、多国籍製薬企業や精神薬理学者たちの考える“公理”に反し、抗精神病薬が導入されるはるか以前の1945年頃

から減少している「事実」を明らかにし、この傾向は北欧においても認められたとしている。ワーナーはまた、新しい社会・地域精神医療技法の導入が他の国よりも遅れた米国の脱施設化では(経費削減という政治・経済的要因もからみ)、薬物療法に大きく依存せざるをえなかった点を指摘、結果的に多くの精神病患者を「金のかからない不適当な環境」に置くことになったと述べている。ワーナーの著書からは、抗精神病薬により「脱施設化」が進んだとする“神話”は明らかに「事実」と異なっており、“神話”創造の根底にはおそらく、「地域医療(脱施設化)には薬物療法が絶対的に不可欠」とするAPAと多国籍製薬企業との“共通した妄信に近い思い”が流れていたからではないか、と考えている。

#### 注2-1)「ソテリア・プロジェクト」と“異端裁判(魔女狩り)”

世界的に著名な社会精神医学者で、当時NIMHの統合失調症研究センター所長であったローレン・モシャーは、1971年に「ソテリア・プロジェクト」を立ち上げている。

ソテリアとはラテン語で「保護、救済」を意味する。「ソテリア・プロジェクト」の内容は、初発の統合失調症患者を対象に、非医学的な心理社会的治療プログラム群(基本的に薬物を使用しない群)と地域精神保健センターの薬物治療群との効果を5年間にわたり比較検討するものであった。このプロジェクトの計画が発表されたとき、精神障碍の「医学モデル」理論に軸足を置く薬物療法推進派の誰しもが“脅威”に感じていた。

当時、ソテリアの研究資金はNIMHの委託研究プログラムを監督する助成金委員会の承認を得なければならなかったが、メンバーの大半はAPAの生物学的精神医学派(薬物療法推進派)で占められており、彼らは当初計画の5年間70万ドルの予算要求を2年間15万ドルに削ることで「計画の頓挫」を図ろうとした。資金的に困難ななか、モシャーはプロトコルに従いプロジェクト計画を遂行した。まず2週間という短期入院の後、精神保健センターで外来治療を受けるか、ソテリア・ハウス(定員6名)のグループホームで非専門家のスタッフによる生活を送るかのいずれかに患者を振り分けた。5.5ヶ月の観察期間では、精神保健センターの患者全てが服薬を必要としたのに対してソテリア群では“わずか8%”にすぎなかった。そして、退所後2年間の予後調査では、抗精神病薬の継続ないしは間歇投与を必要としたのは、ソテリア経験者の34%に対し精神保健センター群では95%が必要としていたなど「驚くべき結果」となった(その他、就労率については両群で差はなかったが、自立した生活、つまり社会機能面での評価では精神保健センター群の33%に対し、ソテリア群では58%と高い数値となった)。モシャーは、その「まとめ」のなかで、「きめこまやかな愛情があつて支持的な心理社会的環境が提供されるならば、初めて入院した統合失調症の患者に、“一様に抗精神病薬を投与する必要性はないかもしれない”ことを我々のデータは示している」と控え目に述べたが、財政的に多国籍製薬企業におんぶに抱っここのAPAは「この事実」を絶対に認めるわけにはいかなかった。委員会は、研究デザイン上の問題やソテリア患者の転帰の方が良いとするモシャーの報告には説得力がなく先入観に囚われ過ぎている(科学的でない)などの難癖をつけ、主任研究員から退かせるべきとまで攻撃した。まさに“異端裁判”であり“魔女狩り”そのものであった。その後まもなくモシャーはNIMHの職を追われることになるが、この「出来事」は、「生物学的精神医学に異を唱える者には未来は無い!」とする強いメッセージとなった。しかしモシャーの「夢」はその後も途絶えることなく、ルック・チオンピ(基盤としての情動—フラクタル感情理論の構想—の著者)らによる「ソテリア・ベルン」、フィンランド(西ラップランド)における精神科救急対応としての「Open Dialogue」(文献1:Open Dialogueによる治療では、服薬を必要とした患者は全体の35%とモシャーらの結果に近く、2年間の予後調査では対照群の50%に対し82%が症状の再発がないか、あっても軽微なものに留まっていた)など、“先端研究プロジェクト”として今日に引き継がれている。

#### 注2-2)「ソテリア」についての私見

モシャーによる「ソテリア・プロジェクト」の報告(ならびに「ソテリア・ベルン」の中間報告～Soteria Berne. An innovative milieu therapeutic approach to acute schizophrenia based on the concept of affect-logic. World Psychiatry 3; 140-146)に触れたとき、私の頭のなかに浮かんだのは、(1)この臨床研究(実験)は「現代版モラル・トリートメント」ではないだろうかということと、(2)自らを「精神生物学者」として自己規定し(この

意味は、いわゆる生物学的精神医学とは異なり、人間が人間および文化、伝統、制度、信念、流行など人間が作り上げたものの力動的な相互関係にあるものとしての人間学をさしている～八木剛平ほか著、精神病治療の開発思想史—ネオヒポクラティズムの系譜、p-102より）薬が全く無い時代に関与しながらの観察を基本とする言語的、非言語的な関り、そして(患者を同じ人間として処遇し、対等平等観に支えられたchum ship的雰囲気ただよう)病棟の構造で患者の約8割を社会的治癒に導いたとされているモラル・トリートメント主義者であり、力動精神医学に親近感を示していたSullivanの臨床であった。モラル・トリートメントもSullivanもすでに(モリヤがそうであったように)APAから疎まれ、闇に葬られた恰好となっているが、前述した「統合失調症からの回復」でワーナーは、「後のアメリカの精神科医たちはモラル・トリートメント時代の回復率が(今)より高かった事実をなかつたことにしようとした」と、“ある力の存在”について言及している(第Ⅱ部、統合失調症の社会経済学、第5章、狂気と産業革命、p-141～144)。しかし、「意に添わない者」の口を完全に封じることはできず、モラル・トリートメントの哲学は、前述した「ソテリア・ベルン」、「Open Dialogue」や日本の「べてるの家」などに新しい形で受けつがれ(そして拡がりをみせ)、Sullivanの「考え方」は主として看護の世界で脈々と「今」に生きつづけることとなる。

注3) 米国議会で「ようやく」取り上げられたAPAの利益相反問題：

世界五大医学雑誌の一つであるBMJ誌(2008年7月26日号)に、米国上院議員のグラスリー氏(共和党)が、健康保険プログラム、メディケア(高齢者の公的医療保険)、メディケイド(低収入のための医療補助)の医療ケアを監視する上院財務委員会で、3万8000人の精神科医を代表するAPAに対し、製薬企業や製薬企業によって設立された基金から提供された資金についての説明を求めたとする記事が掲載されていた(薬害オンブズパースン会議の注目情報、2008年9月号より)。それによると、情報が利用可能な最新の年である2006年の1年間に、APAは総収入の約29%を多国籍製薬企業から受け取り(蜜月関係の最盛期には約6割を占めていたとされている)、その資金調達の方法としては3種類あり、雑誌と年次総会の展示における広告収入は総収入の15%に相当し、特別研究員への支給金や研修医の会議のようなプログラムに対する自由な資金が約8%、そして年次総会のシンポジウムへの製薬企業からのサポートは約6%に達していた、とのことであった(また、APAが作成したうつ病、双極性障害、統合失調症治療の臨床ガイドラインを書いた20人の精神医学者のうち、18名が多国籍製薬企業と何らかの金銭的関係にあったことが2009年の調査で判明している)。

この利益相反関係は、日本の各職能団体や諸学会、「(ガイドラインやマニュアルという名の)新たな“神話”」を生み出す製薬企業主導の臨床研究においても同様に見受けられる。例えば、抗うつ薬SSRIの市場化に合わせて創設された「日本うつ病学会」は、パロキセチン(商品名;パキシル)の製造販売元であるグラクソスミスクライン社の子会社の施設を事務所とし、子会社の事務員をスタッフとして抱えるなど、「人・物・金」に全面的に依存(寄生)した形で旅立ちをし、自立した(?)現在においてもその学術誌は製薬企業の広告で埋めつくされている。

◇寄り道(2)～DSM第Ⅲ版の立役者、R.スピッツァーの「告白」:

最終的に1980年に出版されたDSM第Ⅲ版は、国際的に急速に用いられるようになり、精神医学における「革命」(偉大なる変革)とまで呼ばれた。しかし、DSM第Ⅲ版誕生の立役者であるR.スピッツァーは2012年、CBCのインタビューのなかで「自らの仕事」を批判し、(DSMが)臨床現場での「診断インフレ」の促進や深刻な精神的な問題がないであろう人口の20～30%の医療化(Medicalization)をもたらす、「適切でない薬物の使用」につながったことを認める発言をしている(CBC News Posted : Jan 27, 2012～Are we over diagnosing autism?)。スピッツァーの告白(懺悔)は、私から言わせれば「(30年以上もたった)今頃になって何をか言わんや!」だが、「診断インフレ」の問題でいえば、DSM第Ⅳ版の作成委員長であり、「正常を救え～精神医学を混乱させるDSM-5への警告」(講談社)と「精神疾患診断のエッセンス～DSM-5の上手な使い方」(金剛出版)の著者であるアラン・フランセスが著書のなかで、DSM第Ⅳ版を厳格にあてはめると「今」よりもADHDの診断が3倍に、小児の双極性障害が40倍に、自閉症は20倍に、成人の双極性障害にいたっては2倍

に増加することを指摘し、科学的根拠の非常に薄い、緩い基準のDSMは多国籍製薬企業に大きく利用され、診断の大幅な増加と薬物の過剰投与につながっていると警告している(それだけでなく、数例のセカンド・オピニオン事例の経験でしかないが、私は“誤診”にもつながっていると考えている～拙論、「セカンド・オピニオン事例から学ぶ」、津軽保健精神神経科医報、Vol-34、No-1、p12-22、2013年を参照)。一方、前述した「ソテリア・プロジェクト」問題でAPAとNIMHを「追放」されたモシャーも、「DSM(IV)は、精神医学が概して医学によって認められるように模造して作ったものであり、内部の者はそれが科学的というよりも政治的な書物であることを知っている……DSM(IV)はその最大の欠陥にもかかわらず権威ある書物となり、カネを生みだすベストセラーになった」(Letter of Resignation from the American Psychiatric Association. December 4, 1998)と痛烈な批判を行っている。さらに、スピッツァーと一緒にDSM第Ⅲ版の作成と推進に深く関わった「バリバリの生物学的精神医学者」で、「故障した脳」(紀伊国屋書店)の著者であるナンシー・アンドリアセンは、2007年の論文のなかで(DSM and the death of phenomenology in America; an example of unintended consequences. Schizophrenia Bulletin 33: 108—112, 2007)、①DSMではごく限られた数の症状しか含まれず、②患者の病歴や生活史を聞くことがなくなる非人間化作用をもたらし、③医師同士の一致度は高いが、その診断が実際の精神疾患に対してどの程度合致したものであるかどうかという診断クライテリアの妥当性は非常に低い(DSMでは信頼性のために妥当性が犠牲にされた)とし、「直接目に見えるもの(症状)だけを頼りにする」DSM診断は、研究はもとより臨床に役立たないと述べている。論文を抄読して感じたことは、彼女自身、「痛恨の念」にかられていたのだらうということと、スピッツァーとは違う科学者らしい「真摯さであり潔さ」であった。

◇寄り道(3)～DSMと「非人間化作用」について;

一昨年の医報(セカンド・オピニオン事例から学んだこと)で私は、DSMの弊害として、疾病の成因を度外視した「択一的診断法」からもたらされる治療は、それぞれの症状群対応の“症状撲滅主義”に通じる網羅的・機械的な薬物療法と認知行動療法以外になくなること、したがって症状の背景にある患者の自己治癒努力(能力)や「回復」へのヒント、症状が持っている「生の困難さ」に対する意味なりメッセージ性などを患者と一緒に考えぬいたり、何とか理解しようとする姿勢(原因への手立てと手当て)を全く必要とせず、結果として(薬物などで)症状は表面的に軽減するかもしれないが、患者は「いつも生乾きの服を着込んだ状態」で生きていかざるをえなくなることを述べた。精神医療はもともと、「(患者も私たちも)同じ世界を生きる人間同士～一つの類存在」(K.Marx 著、経済学・哲学手稿より)であり、「人が人を良くする世界」と私は考えるのだが、DSMはそうした精神医療が何よりも大切にしてきた中核の部分をも骨抜きにし、精神医療における「古き、良き折衷主義(あれか・これかではなく、あれも・これもこの視点)」という“伝統”すら投げすてたと思っているのだが、どうであろうか。

2-3) 1980年代、およびそれ以降の米国精神医学界の動き;

1980年代は「非定型」薬の“神話”が、APAと多国籍製薬企業、NIMH、そして全米精神障害者連盟(National Alliance for the Mentally Ill、以下、NAMIと略す)の「四者連合」(および民間保険会社)により強力に推進された時代であった。

70年代のAPA内部の覇権争いに勝利した生物学的精神医学派は、80年代に入ると広報部、出版部(このなかには精神医学の教科書や論文作成における“検閲委員会”もあった)などを矢継ぎ早に設立し、(医学教育面での)内部統制を図るとともに、マスメディアを巻き込んで「医学モデル」の普及に向けた活動を活発化させるなど、「大国主義の道」を歩み始める。そして、この時点で精神分析学、力動精神医学、社会精神医学などは精神医学の「教科書」から消えることとなる。80年代初頭、APAと多国籍製薬企業にとって幸いだったことは、NAMIの全面的な協力を得ることができたことであった。1979年に設立されたNAMIは、現在では22万人以上の会員を要し、精神障害者の権利擁護団体として強い影響力(経済的基盤と政治的発言力)を持つとともに、個別的就労支援方式(IPS)や包括型地域生活支援(ACT)プログラムの普及、スティグマ克服運動など全米をリードする草の根の団体である。彼らの協力が得られたのは、NAMIがその創設にあたり、「統合失調症の原因は、自分の子どもと絆を結べない、冷淡で、思いやりがなく、子ども以外のことで頭がいっぱいな母親」(フリー

ダ・フロム＝ライヒマンのSchizophrenogenic mother)にあるとしたフロイト派の理論とは違うイデオロギーを切に求めていたことがあった(ウィタカーによる前著、第IV部、妄想の解明、第13章、イデオロギーの台頭、p-415より)。そうした折に出会ったAPA(と多国籍製薬企業)による「精神疾患の生物学的モデル」は、精神障害者を抱える親たちにとって非常に理解しやすく、受け入れやすいものであった。NAMIはAPAの路線に諸手を挙げて賛同し、ここに「四者連合」による患者(および家族)にとっての失われた20年が始まることとなる。その戦術は実にシンプルで、多国籍製薬企業が「裏」でAPAとNAMIに資金提供をし、向精神薬の新薬が市場化されると、60年代に科学的実証性がないとして批判され“塩漬け状態でお蔵入り”していた「亡霊(諸仮説)」を復活させ(精神疾患は脳のChemical imbalanceにより生じるとする仮説など)、「表」でAPAと生物学的精神医学者が学問的な正当性を与え、それをNIMHが国の機関として追認し、NAMIは多国籍製薬企業から提供された資金で作成した(APAの筋書き通りの)資料を会員に送付するというものであった。同時に多国籍製薬企業は、マスメディアを介して(著名な生物学的精神医学者をアナウンスに仕立て)彼らの考え方を社会に「信じ込ませる戦略(日本でも最近、TVコマーシャルに登場する「もしかしたらそれは鬱かもしれない」、などの疾病誘導広告)」を展開した。NAMIはその強い影響力を背景に、政府に対しNIMHの「精神疾患の生物学的モデル」に対する研究助成費の増額や精神障害の処遇に関する様々な政策化を求める働きかけを行った。80年代半ばから検討が行われ、1990年に米上院で決議された「脳の10年」政策(Decade of the Brain～1990年代の10年間にわたり脳の研究を推進し、多くの困難な脳神経系の病気の克服のため、行政機関は協力せよという趣旨の決議で、当時のジョージ・ブッシュ元大統領が署名)には、NAMIの力が大きく働いたとされている。そして、この決議が成立するであろうことを事前に知っていた多国籍製薬企業は、こぞって中枢神経関連部門への大規模な投資を行った。四者の「阿吽の呼吸」がまさにピタリと合った時代であった。最初の「非定型」薬であるリスペリドン(商品名;リスパダール、ヤンセン社)は、こうした時代背景のなかで産声をあげた。認可にあたり米国食品医薬品局(Food and Drug Administration、以下、FDAと略す)に提出された資料を精査していた審査官は、リスペリドンと従来の「標準的」な抗精神病薬・ハロペリドール(商品名;セレネース)との有効性、安全性に関するデータに注目した。ヤンセン社の治験デザインでは、リスペリドンが臨床用量であるのに対し、対照薬のハロペリドールは12mgという、いわば急性期用量との比較となっていた。つまり、最初からリスペリドンに都合の良い結果が出るように「仕組まれたデザイン」であった。当然、高用量のハロペリドール群では治験期間中の脱落例が多く、安全性という点でリスペリドンに「有利な結果」が出ることは明らかであった。当時、予算の多くを多国籍製薬企業などに依存していたFDAとしては、二つの薬の意味ある比較はこの治験デザインでは不可能であることを指摘しつつも、(効果がほぼ同等であったことから)その認可にあたり、リスペリドンが安全性や有効性においてハロペリドールその他の「定型」薬よりも優れているという印象を与える広告、宣伝表示を禁じる枠組みをはめるのが精一杯であった(日本で言えば、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」～もとの薬事法～での誇大広告の禁止条項にあたる)。しかし、FDAの指摘は、あくまでもヤンセン社との間のことであり、すでにヤンセン社を含めた多国籍製薬企業に取り込まれていた生物学的精神医学者たちやNIMHから多国籍製薬企業に「天下り」した医学者らの口を封じることができなかった。彼らは各医学専門誌に論文(「科学」の言葉)という形で(もしくは学術講演会というスタイルで)、リスペリドンは統合失調症の陽性症状はもとより陰性症状にも有効であり、入院期間の短縮や患者の社会適応能力が改善する効果があり、重大な副作用もほとんど見られないなど、ヤンセン社の「期待」に添う報告を展開した。

これらの論文や講演内容は大量にコピーされ、ヤンセン社により臨床医やNAMIの会員に届けられた。1996年にイーライリリー社が二番目の「非定型」薬・オランザピン(商品名;ジプレキサ)を発売するが、治験デザインはリスペリドンと「全く同じ手法(ハロペリドールが確実に不利になるデザイン)」であった(というよりもヤンセン社の手法は、イーライリリー社がSSRIのプロザックを販売するにあたり不利な条件を有利にするために用いた方法をそっくり真似たものであり、オランザピン以降の「非定型」薬も同様の治験デザインに拠っている)。ドパミンD2受容体その他を遮断することから「抗精神病効果」は持っていたが、オランザピンの「安全性」については治験の段階(第Ⅲ相試験)から危惧され、指摘もされていた。治験期間中に20名の患者が死亡し、2/3の患者が最後まで治験を続けることができなかった。理由は、深刻な生命を脅かす(入院を必要とする)有害事象(強い眠



気、肥満、食欲亢進、アカシジア、パーキンソン病様症状、筋緊張異常、便秘、頻脈、高血圧、糖尿病、プロラクチン血症、乳汁分泌、白血球減少など)の発現であった(この点でいえば、日本での市場化にあたってイーライリリー社はオランザピンが糖尿病を含む血糖動態に与える影響を知っていたにもかかわらず、事が大きくなるまでの間、ひた隠しにしていた！～石田)。FDAの審査官は、リスパダールと違い多受容体作用抗精神病薬(Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics～MARTA型薬剤/鎮静型)であるオランザピンは、これまで知られていないような重症度の高い有害事象が起こっても不思議ではないと警告したが、イーライリリー社はヤンセン社同様、(どこ吹く風と)生物学的精神医学者とNAMIを大動員し、前述したプロザックの市場化に向けて培った情報操作と隠蔽工作により、オランザピンは入院生活から患者を完全に解放し、統合失調症の長期的障害に終止符をうつ「画期的な“夢の薬”」と宣伝し、“神話”をよりいっそう一般のなかに浸透させていった。その後、クエチアピン(商品名;セロクエル、アステラス製薬)ほかの「非定型」薬が次々に市場化され、表面的には“光輝時代”をしばらく迎えることになるが(約20年間)、しかし、「非定型」薬の“神話”終焉に向けた胎動は「この光輝きははじめるとき」から始まっていたと考えている。何故なら、「非定型」薬の“神話”は生理活性物質としての類まれな優秀さから生まれてきたものではなく(治験段階における「定型」薬との有用性比較では非劣性の評価)、多国籍製薬企業のマーケティング戦略の産物にすぎず、いわば物質をより完全な存在に変える“賢者の石”を創ろうとした神秘主義と結びついた「錬金術」を駆使して生まれてきた代物だったからである。“神話”の多くは「声の文化」により生まれ、「文字の文化」で死んだと言われるが、「非定型」薬“神話”の終焉は、「新しい薬に本当に効果があるのなら、回復がもっと進み精神疾患の流行も減少してしかるべきでは？」とする「疑問の声」に始まり、「科学の言葉(大規模比較試験ほか)」により進むこととなる。

◇寄り道(4)～製薬企業による家族会の取り込み；

リスパダールの他銘柄医薬品(いわゆるゾロ品)が出る1年ほど前に、青森県が主催し、ヤンセン社が後援する「精神障害者家族会総会」で講演する機会があった。私の話の後に、東京から参加した当事者とその家族からの「訴え」が企画されていた。当事者の青年は父親に支えられながら登壇し、緊張した震える声で統合失調症になってしまった不幸はあったが、今は「良い薬」に巡りあい、この通り元気になることができました、と精一杯述べていた。しかし「訴え」はそこで終わらず、来年以降にリスパダールのゾロ品が出ると聞いているが、薬を研究している人の話(薬学研究者&薬剤師)によると先発品のリスパダールとゾロ品とでは、主剤は同じでも使われている賦形剤などの違いから血中動態が違っていたり、吸収にバラツキがでる可能性があるとも聞いているので、そのことがとても不安で心配です、と述べていた。私はヤンセン社が用意したであろうシナリオに沿った彼らの話を聞いて、とても哀しくなった(そして薬を扱う一人として、その場に居ること自体が恥ずかしいという気持ちにもなった)と同時に、製薬企業の「狡猾さとおぞましさ」を垣間見た思いであった。以後、私は製薬企業が後援、ないしは協賛する「家族会・当事者会」への講演依頼は全て断ることにしたが、多国籍製薬企業による(あの手・この手の“見えざる手”で当事者や家族会はもとより、市場性確保のためには何でも最大限に利用する)グローバル化の“歪み”を私自身が強く意識することができた体験であった。

3-1) “神話”の終焉とその背景；

90年代後半から2000年代初頭にかけて、多国籍製薬企業は憂鬱な時代を迎えることになる。第一は、「非定型」薬の特許権存続期間(特許請願日から20年)と製造承認日からの実質特許期間(米国は平均で12.69年/日本は10.76年)が切れ、他銘柄医薬品(いわゆるゾロ品)の市場化により収益性が大幅に落ち込むことが確実だったからである。2012年の医療統計によると、日・米・欧の三極で抗精神病薬の売り上げが前年度比で13.3%減少(3兆8704億円)しているが、その理由は特許切れによるものである。多国籍製薬企業はこうした事態を乗りきる手立てとして、うつ病や双極性障害、発達障害などといった統合失調症以外の「適応症拡大」に向け動きだすとともに、“禁じ手”である「適応外使用」を、医薬情報提供活動(MR)を通して臨床医に浸透させようとした。しかし、後者の戦術は、2007年に大塚製薬と提携していたブリistol・マイヤー社がアリピプラゾール(商品名;エビリファイ)を「違法なマーケティング」により子どもと高齢認知症患者に使用したとして約5.15億ドル

の罰金が課せられたのを皮切りに、2009年にはイーライリリー社のオランザピンが体重増加などの有害事象の情報を報告せず、また常用量で死亡リスクを高める高齢者への睡眠薬としての利用(午後5時に5mgの投与)を勧めたとして約14億ドル、アストラゼネカ社のクエチアピンも5.2億ドル、ヤンセン社はリスペリドンによる体重増加と糖尿病とが相関するとしたデータ隠蔽などにより2012年に約20億ドルの支払い命令を受けるなど、多国籍製薬企業にとって社会的にも大きな「痛手」となった。それとは別に、当時、多国籍製薬企業各社は中枢神経系用剤以外の自社の医薬品による(何らかの)損害賠償訴訟を抱えていたり、市場のなかでの生き残りをかけた他社との吸収・合併(M&A)などに膨大な資金を必要としていた。第二は、収益性を確保するには拡大再生産(新薬開発)しかないのだが、60年代の「仮説の山」を掘りつくした多国籍製薬企業は、次のヒットを狙えるほどの「魅力ある仮説の鉱脈」を見いだすことができず、また開発には膨大な費用と年数がかかることから中枢神経系領域への投資意欲が減退していた(グラクソスミスクラインやファイザー、 Bristolマイヤー・スクイブ、サノフィーといった多国籍製薬企業は、2010年頃を境に中枢神経用剤部門の切り離しと他社への移譲、および神経科学研究施設の縮小ないしは閉鎖に踏みきっている～研究開発の中止)。第三は、画期的な“夢の薬”とされた「非定型」薬を含む新規向精神薬の登場があっても社会保障費全体が毎年増大しつづけ、民間保険会社によるコントロールが強化され始めたことがある。2011年6月23日号の「The New York Review of Books」でコラムニストのM.エンジェルが、精神医学者のIrving Kirschの著書、「Emperor's New Drugs : Exploding the Antidepressant Myth」の紹介とともに、「精神障害のための追加保障所得(低賃金のため年金受給資格がない高齢者・全盲者・身体障害者への所得保障制度で日本の生活保護に類似=SSI)や社会保障身体障害保険(米国連邦政府が運営する社会保障の保険料によって賄われる身体障害者のための補償制度=SSDI)の受給資格がある人の数が、1987年から2007年の間におよそ2.5倍の184人に1人から76人に1人の割合にまで増加している。子供の場合はさらに驚くべき増加である。同じく1987年から2007年までの20年間で、その数はなんと35倍にまで膨れ上がっている」とする記事(The Epidemic of Mental Illness : Why?)を掲載している。この記事からも分かるように、この頃には誰も「非定型」薬を含む新規向精神薬が(患者や家族を)「約束の地」にいざなうことがないこと(予後の改善が実証されなかったこと)、DSMは多国籍製薬企業にとって「病気創りのためのバイブル」に過ぎないことに気がつき始めていた。

一方、80年代から90年代にかけて築かれた強固な「四者連合」も、その実態は多国籍製薬企業による資金提供により維持されてきたに過ぎず、“打ち出の小槌”であった「非定型」薬を含む新規向精神薬の収益性悪化という現実、多国籍製薬企業をして「四者連合」に対する影響力の後退をよぎなくさせ(金による支配が及ばなくなり)、強固な結束を誇った四者連合の力動関係が相互にも、また個々の組織内部においても変化することとなる。「非定型」薬の“神話”の終焉は、そうした状況のもと(金の切れ目が縁の切れ目)、「四者連合」の一角を担っていたNIMHの「Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness」報告(以下、CATIE studyと略す)から始まったが、以下に時系列にしたがい有用性と安全性評価に関する主な研究の概要について述べることにする。

3-2) 有用性、安全性の“神話”終焉に関する研究から;

◇2005年に発表されたCATIE study(フェーズI、フェーズII～製薬企業が出資していない、複数地点の二重盲験試験)は、1943名の統合失調症患者を対象に、1つの「定型」薬(パーフェナジン)と4つの「非定型」薬(オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン～ジプラシドンは本邦未発売)を比較検討した大規模な臨床研究である。結果は、治療条件の間で症状の改善に違いがないことが観察された。つまり、有効性の点で同等であった。有害事象発現と中止率の点では、オランザピンが最も中止率が低い結果となったが、体重増加(18ヶ月で平均20kgの増加)と血糖、コレステロールまたはトリグリセドの増加と関連していた(フェーズIの結果)。中止率が低いことを受けてイーライリリー社は、他の抗精神病薬と比べオランザピンの「認容性が高い」ことを宣伝していたが、フェーズIIの(高用量投与)試験では(認容性の点においても)「統計学的な有意性はない」との結果となった。CATIE studyに関連する報告は80数編を数えるが、そのいずれもが「定型」と「非定型」薬の治療効果は類似し、違いはむしろEPSや代謝作用などの有害事象プロフィールにあり、薬物の効果は個人

により相違があることから「個別性」を重視した治療が大切である点で一致していた。

◇英国で行われた Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (2006 年、CUtLASS study) は、統合失調症、統合失調症性感情障害、妄想性障害の患者 227 名を「定型」か「非定型」薬のいずれかに無作為に割りつけ(どの薬物を使うかは主治医の裁量)、1年後の QOL を比較したのだが、結果は両群間に有意差はなく(症状の緩和、関連した費用、看護業務における相違など)、むしろ「定型」薬の方が“費用対効果”の点で優れているとの結果となった。そして、「定型」薬群の半数で錐体外路性有害事象と鎮静作用の少ないスルピリドが選択されていた(スルピリドは米国とカナダでは向精神薬のリストに掲載されていない)。

◇2006 年に報告された「Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine」では、309 名の統合失調症か統合失調症性感情障害の患者にハロペリドールかオランザピンのいずれかが無作為に割りつけられ、1年後の QOL 評価を比較する検討が行われた。結果は、コンプライアンス、症状の緩和、EPS の発現において「ほぼ同等」で、オランザピンは体重増加と高額な費用に関連していたと結論づけた。

◇Hugenholtzらは、EPS や遅発性ディスクネジアが「定型」と比べ「非定型」薬の方が少ないとされてきた既発表論文(ランダム化比較試験結果)の分析を行い、英米の研究の大部分が「非定型」薬と比較する際のハロペリドールの使用量が多く、したがって有害事象の発現についてはハロペリドールが不利になるように研究されていたことを明らかにした(Hugenholtz,G.W et al.,:Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry, 67 :897-903, 2006)。

◇Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum disorders 試験は(2008 年、TEOSS study)、8～19 歳の統合失調症もしくは統合失調症性感情障害患者 119 名を対象に、モリンドン(「定型」薬～本邦未発売)、リスペリドン、またはオランザピンのいずれかを無作為に割りつけ、8 週間の治療を行ったところ、三群間に効果の点で有意差はなく、リスペリドンとオランザピンで体重増加が、モリンドンではアカシジアが有意に多いとの結果となった。

◇European First-Episode Schizophrenia Trial(2008 年、EUFEST study)試験は、初発の統合失調症患者を対象に欧州で行われた大規模なオープン試験で、ハロペリドール少量(1～4mg/日)と「非定型」薬4種(オランザピン、クエチアピン、ジプラシドン～本邦未発売、アミスルピリド～本邦未発売、スルピリドに代表されるベンザミド系誘導体に属する抗精神病薬)に無作為に振り分け、1年後を評価した試験である。治療中断率では「非定型」薬の方がハロペリドールと比べ低かったが、症状の改善度においては薬剤間に相違は認められなかった。

これらの研究を受けて 2008 年、世界精神医学会(World Psychiatric Association)は既報論文のメタ解析を行い、その結論として、「定型」と「非定型」薬との間に、①有用性の点で差がないこと、②有害事象については抗精神病薬個々に特徴があること、しかし少なくとも錐体外路症状の発現のしやすさと内分泌代謝系についていえば優劣をつけることは困難であること、したがって③患者の「個別性」に応じた処方組み立てと薬物投与を必要とする場合には投与量に十分注意する旨の声明をだした(Tandon,R.Belmaker et al : WPA Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res,100;20-38, 2008)。

さらに 2009 年には、Peter Tyrerらが Lancet 誌(Vol373 January 3)に、「非定型」薬は従来型の抗精神病薬と比べて、大きな有効性はなく、特異的な症状を改善せず、異なる副作用の特性も明らかではなく、費用対効果が低い(効果が同じなのに薬価がバカ高い～石田)ことを指摘した上で、(1)「非定型」薬についての“偽りの発明(脳内の化学的不均衡仮説など)”は今や「作りごと」であったと見なすことができ、(2)“マーケティングの目的のために医薬品産業によって巧みに踊らされ”、(3)そしてやっと今になって暴露された(The spurious advance of antipsychotic drug therapy)と、「非定型」薬が多国籍製薬企業(と利益相反関係にある学会や専門家たち)により創りあげられた使用価値も交換価値も非常に低い捏造の産物(商品)であり、Disease

**Mongering** そのものであったことを明らかにした。Tyrer らの総説とはほぼ同時期に抄読した資料の一つに、オランダに本部を置く民間の医療問題研究団体・HAL(ヘルス・アクション・インタナショナル)の web-site に掲載されていた「Pharmageddon」がある(薬害オンブズパースン会議の注目情報、2007年8月号より)。Pharmageddon とは、薬や製薬資本を意味する Pharma と善と悪の最終戦争を意味する Armageddon を合わせた造語で、「製薬資本の興味と投資が医療の本質を左右することで、健康よりも不健康がつくられ、医学の進歩が(人間の)利益よりも害を及ぼすような状況をさす」と定義されているが、「非定型」薬を巡る約 20 年の「光輝く歴史」の底流に流れていた思想性はまさに「Pharmageddon そのもの」であり、SSRI が辿ったのと全く同じ「構造」(拙論、SSRI の「影」について、津軽保健精神神経科医報、Vol-29、No-1、p-2~14、2008 年を参照)といえるのではないだろうか。その後、Tyrer らの報告に前後して遅発性ディスキネジア(文献2)や錐体外路症状(文献 3、4)、悪性症候群(文献 5)の発現頻度に「定型」、「非定型」薬間に有意差がないとする研究結果が相次いで報告された。

一方、「安全性」の分野である予後研究について言えば、2005 年に Hennekens らが、統合失調症の平均寿命と死亡原因についての調査結果~Am. Heart J;150(6)、1115~1121(2005)~を報告している。それによると平均寿命(年)は一般の 76 歳に対し統合失調症では 61 歳であり(患者は 8 割の人生しか生きられない!)、自殺(率)は一般の約 10 倍、冠動脈疾患の罹患率は一般の 33%に対し統合失調症では 55~75%であったとしている。後者の罹患率の違いは(おそらく)、かつて一般人口の中の結核罹患率が減少していったにも関わらず最後まで精神病院が“とり残された”のと同じ理由(置き去りにされている!?)が横たわっているのではないだろうか、と考えている。他方、抗精神病薬使用が患者の寿命を短縮している可能性を示唆するレビュー論文(文献 6、7、8)やコホート調査、大規模比較試験などの知見が集積しつつある。とりわけ Saha(文献 7)らによる報告は、身体疾患併発による年齢調整死亡率が一般と比べ、服薬している患者群で2~3倍高く、しかも年々増加傾向にあり、今後は糖尿病その他の身体疾患を発現しやすい「非定型」薬の臨床上の影響について留意しなければならないと指摘しており注目に値する。

2009 年には Ray らが、抗精神病薬と心臓突然死との関連についてテネシー州のメディケイド加入者を対象とした後方視的なコホート研究を報告している。その方法は、「定型」薬の単独服用者・4218 名および「非定型」薬単独服用者・46089 名と、これらとマッチさせた 186600 名の抗精神病薬非服用者を対象とし、現服用者の心臓突然死の補正発生率を算出するというものであった。結果は、抗精神病薬の服用者は非服用者よりも心臓突然死の発生率が高く、補正後の発生率比は「定型」薬で、1.99(95%CI~Confidence interval;1.68~2.34)、「非定型」薬は 2.29(95%CI;1.88~2.72)であった(非服用者の約 2 倍の発現リスク)。両者間の発生率比は統計学的な有意差ではなかったが、「定型」、「非定型」薬どちらも、心臓突然死のリスクは用量の増加(CPZ 換算で 300mg 以上)とともに有意に上昇する点で一致していた(「非定型」薬にあっては CPZ 換算で 300mg 以下の低用量で 1.5 倍に、高用量では 3 倍に増加)。結論のなかで Ray らは、「定型」、「非定型」薬の服用者では、心臓突然死のリスクに同様の用量依存性が認められ、「非定型」薬が「定型」と比較して安全とは決して言えないことが示唆された、としている(Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. N ENGL J MED、360、225-235、2009)。

2010 年には Parker らの研究者が、英国の「UK Qreseach primary care database」を用い、抗精神病薬使用と静脈血栓塞栓症との関連について、11 万 5 千人を対象とした「ネステッド症例対照研究」を報告している。Parker らのグループはその結論で、①抗精神病薬使用により静脈血栓塞栓症の発症リスクは増大し(32%上昇し、とくに「非定型」薬では 73%の上昇)、②肺塞栓は非服用者に比べ 13 倍に、薬剤別では、③「定型」薬よりも「非定型」薬服用者でより多く発現し(「非定型」薬の補正オッズ比が 1.73 であるのに対して「定型」薬ではオッズ比が 1.28)、「非定型」薬のなかでも、Lambert 分類に言う④リスペリドンやアリピプラゾールなどいわゆる鋭利型よりも鎮静型タイプ(オランザピン、クエチアピンなど)で影響が大きいと述べている(Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism : nested case-control study ; BMJ. 2010 Sep 21 ; 341)。その要因の一つとして Boullin らは、「非定型」薬のセロトニン2A/ドパミン D2 遮断作用のセロトニン様作用を介する血小板凝集能促進や肺血管収縮を挙げている(文献 9)。

また、「抗うつ薬の時代」(2004年、星和書店)と「抗うつ剤の功罪＝SSRI 論争と訴訟」(原著のタイトルは「Let them eat Prozac」、2005年、みすず書房)の著者である英国・カーディフ大学精神医学部副部門教授で英国精神薬理学会の元事務局長であったデービット・ヒーリーは、BMJ 誌のオンライン版(2012年10月8日号)に、20世紀初頭と直近との死亡動向を比較するコホート研究を報告している。ヒーリーは、疫学的なデータが揃っている二つの精神病院に入院歴のある患者コホート(北ウェールズ精神病院に1875年から1924年に入院した統合失調症および関連精神疾患患者 3168名～第一コホート/抗精神病薬が無かった時代の患者～ vs 北西ウェールズ地区総合病院に1994年から2010年に初回入院した患者 355名～第二コホート/主として「非定型」薬が治療の中心の時代の患者～)を対照に生存率と標準化した死亡率の算出を行った結果、(1)第一コホート(100年前)に比べ第二コホートでは標準化された死亡率が4倍に増大しており、(2)最も高い死因は第一コホートでは結核が、第二コホートは自殺であることを明らかにした。そして、第二コホートの解析データから、高齢者の死亡は心血管系の傷害(冠動脈疾患など)が主要因であり、若年者の死亡は自殺が原因であったとし、考察で、「100年前と比べ死亡率は大幅に増えているが、しかしながら特定領域(心血管系の傷害～石田)については介入が可能であり、早期発見と早期介入が、統合失調症患者に“標準的な寿命”を与えることを示している」と述べている(Mortality in schizophrenia and related psychoses : data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010)。

さらに、Schizophrenia Reserch 誌のオンライン版(2014年4月3日号)で Petru Iften らは、ルーマニアのトランシルヴァニア大学の精神科教育病院に入院(調査対象期間;1989年から2013年まで～「非定型」薬の時代)した統合失調症患者 7189例の医療記録をレビューし、突然死に関する発生率や原因について、剖検所見により特定した調査内容を報告している。患者の年齢、性別、喫煙歴、BMI、精神科治療歴(全員が何らかの抗精神病薬を服薬)は類似しており有意差はなかった。レビューの結果、57例(0.79%)の突然死を特定し、そのうち51例(89.5%、55.9±9.4歳、男性56.9%)の患者について剖検が行われており、その内容の分析から、突然死の原因はほとんどが心血管系の疾患(62.8%)によるものであり、特異的要因としては、心筋梗塞(52.9%)が最も多く、次いで肺炎(11.8%)、気道閉塞(7.8%→気道閉塞は一般と比べ患者で約19倍高い発現率とされている～石田)、心筋炎(5.9%)、拡張型心筋炎、心膜血腫、肺塞栓症、出血性脳卒中、脳腫瘍(それぞれ2%)であったことを明らかにした。突然死のうち6例は原因不明であったが、そのうち3名は剖検が行われており冠動脈硬化症の所見が認められた、としている。著者らは考察のなかで、①突然死の発生率が0.79%と一般における発生率(10～20名/1万人)と比べると非常に高いこと(約4～8倍)、(2)死因としては急性心筋梗塞が大半(52.9%)占めていたことから、「統合失調症成人患者においては、冠動脈疾患に対する速やかな認識と治療を“臨床的最優先事項”としなければならない」(Sudden unexpected death in schizophrenia : autopsy findings in psychiatric inpatients)とまとめている。

### 3-3) 予後研究から学ぶ私たちの課題について;

予後研究に関する上記一連の報告から私たちが学び、医療活動上で具体化しなければならない課題の第一は、冠動脈疾患の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質代謝異常など)の早期発見と早期治療的介入、および入・外を問わず心電図検査の定期化を実施可能とするシステムなり構造化(患者の安全保障感の保障～サリヴァンによる)を早急に院内で確立することではないだろうか、と考える。福島第一原発事故のように決して「想定外にはしない」ということである。私見になるが、心電図検査では治療ガイドラインが示す「治療域(QTc 時間; 0.50秒以上)については年2回、患者の多くが該当するであろう「境界域」(Qt c 時間; 0.44秒以上 0.50秒未満)については、少なくとも年1回は必要ではないかと思っている。第二は、抗精神病薬の「総量規制」の課題である。そのためには、以前の医報でも述べているが出来る限り“シンプルな処方”にすることと治療用「窓」理論の臨床応用を図ることではないだろうか。周知のように治療用「窓」理論とは、ドパミン受容体との関係でしかないのだが、副作用の発現を見ることなく(最小限に抑え)抗精神病効果が期待できる「薬物投与領域」をさす。臨床的には、ハロペリドールで1～3mg/日(クロルプロマジンで100～300mg/日)の範囲とされている。一方、不整脈発現と抗精神病薬の投与量との関係で言えば、FDAはクロルプロマジン換算で1000mg/日を越える

と非線形動態的に増えることを指摘している。このことからすると、初回エピソード患者にはクロルプロマジン換算で 300mg 以下を、再燃・再発を繰り返すタイプにあつては 600～800mg 程度とし、一日量として 1000mg を越えないことを「一つの目安」にしては、と考えている。

◇寄り道(5)～「非定型」薬の横綱・クロザリルと「奇跡の薬」・クロルプロマジン；

Li らは、中国・北京の精神保健センターで未治療の初回エピソード統合失調症または統合失調症様感情障害患者 160 名を、前述した精神科に初めて導入された「奇跡の薬」・クロルプロマジンと「非定型」薬のプロタイプであり、ゴールドスタンダードの位置づけにあるクロザピン(商品名；クロザリル、ノバルティスファーマ社)による 2 年間の治療に無作為に割りつけ、その後さらに 7 年間(計 9 年間!)、通常治療下での臨床観察経過を報告している。経過観察中、クロザピン群の方がやや忍容性は高かったが、両群ともに寛解(78%)、中間(8%)、再燃(14%)率がほぼ同等との結果!となった。この研究は、初回エピソードの患者を対象(非治療抵抗性統合失調症)としたものだが、著者らは結論のなかで、抗精神病薬の有用性においてクロザピンとクロルプロマジン間に差はなく(患者の長期転帰に影響を与えない!)、副作用と忍容性において若干の差異が認められたものの、全体として CATIE 試験(2005 年)以降の先行研究を支持するものである、と述べている(Clozapine v Chlorpromazine in Treatment-Naïve First-Episode Schizophrenia : 9-Year Outcomes of a Randomised Clinical Trial. BR J PSYCHIATRY, 199, 281-288, 2011)。CATIE study 以降の報告はいずれも比較的短期間での観察結果でしかないが、Li らは初回発症から 9 年間という長期にわたる経過を追った点で「画期的!」であった。この研究結果(長期研究においても「定型」と「非定型」薬の効果は同等)は、世界の精神医学界に大きな衝撃を与えるとともに様々な論争を巻き起こすこととなった。例えば(私は治療における悲観主義の表れと思うのだが)、「抗精神病薬は何を使っても同じである(全ては単なる薬にすぎない)」とする意見に対し Leucht らは、「全ての抗精神病薬は同じではなく、それぞれの薬が持つ特性(効果や効果発現までの時間、そして有害事象のプロフィール)を理解し、患者個別ごとに意思決定プロセスを共有しながら臨床医は処方することが重要」と反論した(文献 10、11)。抗精神病薬を変更することで表情や姿勢、歩き方、受け応えのリズム、間の取り方、意識の集中度、「まとめ」上げる力、睡眠の動態、余暇の過ごし方などが変化することを“実感”している臨床の片隅にいる一人として、Leucht らの指摘は「現実原則」に沿ったものではないだろうか、と考える。

3-4)「非定型」薬の神経保護作用という“新たな安全神話”の有害性；

「非定型」薬の“神話”誕生とともに強調されつづけてきた(いる)「安全神話」の一つに、「非定型」薬の神経保護作用がある。簡単に言えば、統合失調症は脳の体積が減少する病気(脳の神経組織が喪失する疾患)であり、「非定型」薬は「定型」薬と違い神経保護作用があつて脳を守る(神経変性のプロセスを逆にし、脳のダメージを防ぐ)とするものである。「非定型」薬を製造販売する製薬企業の多くは、「非定型」薬の認知機能の改善効果を全面に押しだし、神経保護作用のエビデンスとして引用するが、しかし前述した CATIE study の結果は、「定型」薬であるパーフェナジンの 18 ヶ月投与群の方がリスペリドンやオランザピン群よりも有意な改善を示しており、製薬企業(ならびに一部の精神医学者、薬学研究者)の“言い分”には根拠がないといえる。さらに、「非定型」薬の神経保護作用に関する研究のほとんど全てがラットやマウスによるものであり、ヒトの神経細胞を用いたデータは皆無である(しかも遺伝子動態にプラスの影響を与える抗精神病薬の量はオランザピンで 2.5mg 以下であり、それ以上では神経保護作用は認められていない)。ただ一件の霊長類(マカク猿)を用いた研究(文献 12)では、ハロペリドールとオランザピンを投与されたマカク猿の灰白質や白質はプラセボの猿と比べ、17～27 ヶ月後に両群ともに 8～11%減少する結果となっている。一方、脳画像による検討も行われており、前述したナンシー・アンドリアセンらのグループは、2011 年に抗精神病薬の長期投与が脳の萎縮を誘発する可能性を示唆し(文献 13)、2013 年には、MRI データ(平均 7 年間の定期的間隔でスキャンを実施)を有するアイオワ州の初発の統合失調症の患者 202 名の縦断的研究から、(1)再発の持続期間の長さと同頭葉の容積の著明な減少(とくに白質部分!)が相関していること、(2)脳の容積の減少と投薬量との間に相関性が認められたこと、

(3)ハロペリドール 4mg/日の投与で年に 0.56cc の体積が減少すると予測できることなどを明らかにした(文献 14)。抗精神病薬による白質の減少は「統合性の低下」を意味するとされている。つまり、皮質部(前頭葉)と線条体、辺縁系との間の「接続性」が障害されてしまい、結果として意思決定に支障をきたし、感情や衝動性をコントロールすることが困難となり、実行機能面に強い影響を与えてしまう可能性が高くなるというものである。このことは日常臨床において、抗精神病薬により幻覚・妄想といった症状は改善するかもしれないが、抗精神病薬を使用し続けることで「接続障害」の強化をまねき、精神症状の多様化と不安定化(安定した期間が次第に短くなるなど)につながる「臨床上のジレンマ」として私たちは経験している。ナンシー・アンドリアセンらのグループが明らかにした「事実」から私自身が現時点で学んだことは、再発の予防とその持続時間をできるだけ短くする上で何らかの抗精神病薬が必要となるが、しかし一方で抗精神病薬の投与量が増えると脳へのダメージが大きくなることや「接続障害」をきたす可能性があり、これらを「統合」するには可能なかぎり低用量の抗精神病薬で(「接続障害」を最小限に抑えつつ)症状のコントロール維持を図るこのできる対人・対物環境面を含めた「治療文化(治療構造)」の構築という「テーマ」について深く研究する必要があるということであった。以上のように、「非定型」薬の神経保護作用については前述した小動物による実験結果のみであり、脳画像分野の研究からも明らかのように「少なくとも」科学的には未だ立証されていないのだが、日本ではこうした情報が精神医学の専門誌を飾ることはほとんどなく、また一部の精神医学者や薬学研究者は科学的根拠に乏しい(むしろ否定的な)「非定型」薬の神経保護作用を家族会(およびその機関紙などへの投稿)や薬剤師会、医師会などの講演会において(さも)科学的であるかのように装いながら「非定型」薬の優秀さ報告し、服薬のススメを説いている。しかし、これまで述べてきたように「非定型」薬の有用性と安全性に関する“神話”はすでに終焉し、Hennekens、Parker、ヒーラーらの報告、そしてナンシー・アンドリアセンらの研究結果が示した「非定型」薬を含む抗精神病薬に共通する有害事象としての患者の寿命を短縮している可能性や脳容積の減少という「明白な事実」の上に立って考えるとき、多国籍製薬企業の手ひらの上で踊るピエロに成り下がり、患者会や家族会その他で服薬のススメを説く彼らの姿勢は「実に犯罪的」なことと考えている。「非定型」薬の負の遺産でもあるこうした「新たな安全神話」に対しては、注意深く動向を見守りつつ、その有害性を徹底して批判する必要があると思っている。

寄り道(6)～「薬物維持療法」という“神話”について;

再発の予防という点では薬物による維持療法の有用性が強調されてきたし、服薬支援活動や心理教育、家族会、当事者会などで「服薬の必要性」を私たちも話してきた。しかし、デボ剤を含む「薬物維持療法」の有用性は小規模なトライアル試験のみであり、1990年代以降に発表された長期経過観察研究の結果はいずれも「薬物維持療法」の“神話”が揺らぐ内容となっている。この点については別途考察し医報に投稿したいと思うが、例えば 2013 年の JAMA に掲載された Wunderink らの報告は(文献 15)、抗精神病薬により治療した後(寛解後)、薬を減量した維持療法群と服薬を中止した群とにランダムに振り分け、7 年間にわたり経過観察を追った研究だが(患者数;103 名)、服薬中止群は 6 ヶ月後の再発率は高かったが 7 年後の「回復率」では維持療法群よりもはるかに高く(維持療法群の 17.6%に対し中止群は 40.4%)、有職率などの社会機能面の改善率も高い結果となった(維持療法群に比べて約 2 倍)。この観察結果をどう見るかという点で言えば、Wunderink らの報告は「維持療法」における薬物治療そのものを否定したものではないと考えている。何故なら、「回復率」が高かった中止群においても 59.6%の患者が薬物を含めた何らかの治療的関与を必要としていたことや、前述したモシャーらによるソテリア・プロジェクトの 2 年後の結果でも 34%の患者が継続ないしは間歇投与を受けている「事実」がそのことを裏づけている。ただ、薬物による「維持療法」が全例に必要かという点ではなく、「必要としない一群」も少なからず存在するという点だろうと思う。

Wunderink らの結果の受け止め方として私は、統合失調症は決して予後の悪い疾患ではなく、良好な環境においては患者の 1/3 は持続的に治癒するとしたオイゲン・ブローラーの指摘を踏まえつつ(「早発性痴呆あるいは精神分裂病群」、医学書院より)、薬物一辺倒という「考え方」への過信を戒め、薬を必要とする一群の患者についても先に述べた Open Dialogue(「聴く薬」をベースに双方向性の会話を重視した関り)などに見られる「非薬物的関与」による“生の困難さの乗り越えの支援”の併用など、より洗練された柔軟なスタイルでの「維持

療法」のあり方(薬を使用するにしてもごく少量によるお守りがわりとしての位置づけ)をどのように臨床の場で構築していくのかを私たちに問いかけたものと思っている。しかし一方で、抗精神病薬は低用量であっても持続的に使用し続けることでドパミン受容体そのものの構造変性やドパミン受容体の過感受性化(抗精神病薬によるドパミン受容体遮断に対し、生体側がドパミン受容体の数を増やしてドパミンの流れを確保しようとする防御反応だが、ドパミン受容体の過感受性化は抗精神病薬への反応性低下をきたし、症状の動揺性と薬物増量の必要性などが生じる)をきたすことが知られており、現時点で「薬物維持療法」の有用性については科学的根拠が少なくとも十分でないと言える。

DSM という武器と、「産・学・官・民」共同体(そしてグローバリゼーションという流れ)という文脈のなかで創りあげられた「非定型」薬の有用性・安全性“神話”は、これまで述べてきたように「実にあっけない形」で幕を閉じることとなった(その終焉に際しては、「非定型」薬の有用性・安全性“神話”の評価に先行して研究された SSRI “神話”に対する科学的で「明確な結論」も大きく影響したものと考えている)。欧米では「非定型」薬に関する評価がすでに定まり、「定型」と同列で考えるようになってきているが、日本では周知のように「非定型抗精神病薬加算(+15点)」として国による手厚い?保護政策がとられている。脱施設化の世界的な流れから大きく遅れ、精神医療の後進国として揶揄されている日本だが、「非定型」薬の評価に関する領域でも“世界の孤児”にならなければ良いがと思っている。

この稿を書くにあたり読み返した本に、オーストリア出身の哲学者で文明評論家でもあったイヴァン・イリーチの「脱病院化社会、医療の限界」(1976年刊、晶文社より1979年に邦訳)がある。イリーチはその著書のなかで、「Medicalization により医療専門家の権威が人々から健康を取り上げてしまい、人が苦しみや障害に、そしていかに死に向かうかというようなまともな人間らしい対応をできなくさせている」と述べている。イリーチが感じた「脅威である医療の権威」は、今日、医療専門家から医薬品の研究、規制、処方、利用率、使用法に関する方向性などをコントロールしている多国籍製薬企業に大きくシフトしている違いはあるが、これまで述べてきたような DSM の“弊害”や「非定型」薬“神話”の誕生過程、そして患者(家族)に与えたその後の影響を考えると、40年近く前のイリーチの指摘は実に先見性のある内容であると同時に、いまを生きる私たちに(「非定型」薬の“神話”終焉に直面している私たちに)、「精神医療や薬物療法について根本から、そして人権の視点から捉えなおす(問いなおす)必要性」と、医薬品が多国籍製薬企業にとって「生理活性物質としての側面」だけでなく「商品価値としての側面」を持つ以上(太田秀ほか著、「くすりの秘密」より)、彼らによる政治的・経済的力動があらゆる領域(医療のみならず福祉や保健、行政、立法など多岐にわたる分野)に影響が及ぶこと、そして商品価値を高めるために学会や専門家を動員しながらデータの加工・修正、隠蔽などを行い、そこに「科学的」という言葉を添え「本質部分」を覆い隠そうとする彼らの常套手段としての戦術を考えると、「近代科学の誕生が“疑うこと”から始まったように、世間の常識や多数派の正しさに疑いの目を向け、昨日と今日の正しさは、明日の誤りかもしれない」とする“構え(批判的精神)”を日ごろから意識的に培うことの大切さをイリーチの著作と「非定型」薬の検討から学ぶことができたと思っている。

#### 4) おわりに～“神話なき後”についての考察:

“神話なき後”を私たちは(患者・当事者は)どのように生きたら良いのだろうか。

筑波大学医学医療系・社会精神保健学の斉藤環は、精神療法誌に「精神医療の行方」というエッセイを寄稿している(精神療法、Vol-40、No-1、p21-23、2014年)。斉藤はそのなかで、『おそらく遠くない将来において、精神科薬物療法をはじめとする身体療法はその進歩の限界を迎えて長い停滞期に入り、精神医療の中心は「人薬」になることはほぼ確実である』と述べ、『精神障害は、現在よりもさらに非特異的な援助希求行動と区別がつけにくくなるため、医療と福祉の境界、治療と支援の区別、リハビリテーションと就労支援の境目はますます曖昧化するであろう。そうした見かけの上の混沌においてありうる不変項が、「人間」である。医療システムの臨界において“人間は人間によってしか癒されえない”という単純な事実が再認識されるはずである。ここで鍵を握るものが「人薬」である……、薬物に依存しないコミュニティケアは、すでに L.Ciampi らによって創設された Soteria Bern などの試みが有名だが、Open Dialogue の手法は「対話」の機能を積極的に活用するところに



特異性がある』としている。前段でも述べたように、精神医療は「人が人を良くする世界」と思っている私は、斉藤の見解に大賛成であり「非定型」薬を含む抗精神病薬の「限界性」が以前にも増して明らかになった今日（抗精神病薬のエビデンスが確立している領域は、急性期と維持療法期の一部のみである）、「人薬」というクスリの効用について理解を深め、治療文化としての確立を図っていくことは重要と考えている。歴史的に、「人薬」というクスリ（および環境）を治療の中心に据えた精神医療の源流は18世紀後半からのモラル・トリートメント運動に見ることができる。そして、モラル・トリートメントの伝統は H.S.Sullivan やシュビング的接近として知られるゲルトルート・シュビング（「精神病者の魂への道」の著者、みすず書房）らの臨床実践に受けつがれ、今日の Soteria Bern、Open Dialogue などへと続いていると考えている。

では、モラル・トリートメントとはどのような内容で、そこから私たちは何を学び取る必要があるのだろうか。モラル・トリートメントとは（以前の病院大会〜リハビリテーションについて〜で報告したように）、フランスのピネルや英国のデューク、イタリアのキアルジ、米国のディックスなどにより精神科の病院に導入された治療活動の総称である。米国におけるモラル・トリートメントの実践を例にとると、その内容は250人程度の小規模な集団を原則とし、精神疾患患者と職員（医師、看護師、そして非専門家〜世話人）とが、自然に触れあいながら一緒に花壇の手入れや園芸を愉しんだり、作物を植えたり、動物の世話をしたり、食事を共にするなど、「フツ〜のごくありふれた日常生活」を送るというものであった。音楽会や様々な講演会などが企画され、レクリエーションや教育を受ける機会も保障されていた（秋元波留夫はその著、「作業療法の源流」で作業療法の起源はモラル・トリートメント運動に求めることができると述べている）。こうした①（身体的にも心理的にも非拘束下という“環境”で）自由と安全（安心）が保障され、②指示的でも教育的でも（そして強制的でも）ない親密さあふれる温かい対人交流（“人薬”）と、③「患者は、自分で自分の歴史をつくる（関りにおいて余計なことは一切しない!）」、④「無害な妄想は社会復帰の妨げにならない〜H.S.Sullivan（妄想や幻聴といった症状があっても一向に構わない）」とする考えのもと50〜80%の患者が「回復」し、退院したとされている。しかし、モラル・トリートメントは19世紀に入ると医療の中心から急速に衰退していくこととなる。その理由の第一は、モラル・トリートメントを推進する人たちの多くが医療的な介入を極端に忌避した側面もあるが、「効率性」を重視する社会・経済的変化（不況）であった。つまり、その頃には精神病院は増床につぐ増床を繰り返して巨大化し（1000床規模）、結果として「家族的雰囲気（手づくり）」という構造で患者を処遇することが不可能となり、できるだけ安上がりのコストで収容しておいた方が無難（安心）という、社会防衛的側面が次第に強まったことが挙げられる。第二に、ウィルヒョウに始まる細胞病理学の影響（精神疾患は脳細胞の回復不能な状態とする悲観論）と、それを精神科臨床の側面から理論づけをしたクレペリンの「早発性痴呆学説」が大きかったと思われる。当然のことながら、モラル・トリートメント時代に比べ退院率は大幅に低下することとなり、前節で述べたように「効率性」と病理攻撃的治療観に基づく薬物療法中心の時代へと移っていく。

モラル・トリートメントの歴史から私が学んだことは、(1)患者（統合失調症）は本来の自己を目指そうとする人たちであり、不幸な統合失調症も幸福な我々も等しく同じ人間である（H.S.Sullivan 著、「統合失調症は人間的過程である」より）とする文化的土壌が存在していたこと、それと(2)決して「否定」されることのない、むしろ「自己肯定感」をしっかりと育むことのできる“人薬”を含めた対人・対物環境という“器”の存在（薬は無くとも人は生きられるが社会と他者抜きには生きることのできない存在であり、そうした関係性の中でこそ患者自身が「個」を確立していくことができるとする思想性）が患者の「回復」にとって何よりも重要ということであった。K.マルクスは著書・「経済学批判」で、「人間の意識が彼らの存在を規定するのではなく、彼らの社会的な存在が彼らの意識を規定する」と述べているが、モラル・トリートメントの「構造」（安全保障感の保障に充ちた“人薬”を含めた場で困難さの乗り越えと生を紡ぐことができたこと）は、まさに患者自身の意識を変えることにつながったと思っている。一方、入職した頃、医局から教えられた精神科臨床作法に、1)「いかなる時、場にあっても患者を害することなかれ（二次外傷を作らない）」、2)「患者の奇異な言動は摩訶不思議な力によるものではなく、そこには意味がありメッセージ性が込められている。そして、それは暴力においても同じである」、3)「ジェンコ理論」（表と裏があってこそ本物の貨幣として通用する→何ごとも表と裏の両面から眺めることの大切さ）、4)「分からなければ患者に聞け、患者はある意味プロであり私たちの教師でもある」、5)「聴くことの大切さ（聴くクスリ〜“人薬”の重

視)」、6)「世間の常識(モノサシ)や慣習で患者を押し量らない」、7)「患者の人権を尊重し(阻害する要因から彼らを)守りぬく」などがあった。しかし、10年の放浪の後、15年前に藤代健生病院に舞い戻ったときの印象の一つは、2)の意味なりメッセージ性を「その段階」では分からなくとも何とか理解しようとする姿勢や3)の表と裏の両面から考察する力が看護全体として少し弱まっている感覚を覚えたことと、かつてのように患者と時間を共有しながら(寄り添いながら)「遊び呆ける」看護者の姿がほとんどいなくなっている点であった。「遊べる」というのは健康度が高い証であり、双方に余裕がなければできないことである。そして、余裕は患者の「回復」を示す指標の一つでもある。昔と違い「効率的」な看護を求められているからだろうと思うのだが、2)と3)の力の弱まりは、看護側に「その患者が見えなくなってしまう状態」をもたらし、患者側には「(看護者との間の)絆を頼りに本来的な自己を目指す」ことを難しくしてしまうことを意味し、両者にとって実に「不幸なこと」ではないだろうか、と思った。このことは(看護者が)気がつかないうちに1)の二次外傷を作ることにもつながっていると思う。例えば執拗に訴えてくる患者に対し、「文句ばかり言う人」として捉えるのか、彼・彼女からの「一つの情報」として踏まえるのかではその後の関係なり見方、「回復」に向けての戦術が全く異なってくる。「プロ」は常に後者の立場から考えるものではないだろうか。「表」だけを見て「裏」の意味を考えることを閉ざした関係性のなかでは、(看護者との間の)溝がなかなか埋まらず、看護者を鏡に効果的な現実対応を学ぶことができない(身につけることができない)患者としては、その都度「症状」を産生して“訴える”こととなり、いつまで経っても「安定」しない関係の間柄ということになってしまう。二つ目は、患者が示す「症状」に対して、まずは耳を傾け(「聴く」という“人薬”)、そして腑に落ちない点を双方で確認しあいながら時間をかけて患者が抱えている困難さの昇華を手伝うことが少なくなり、何らかの向精神薬による「効率的な解決」を図るケースが非常に多くなっている点であった(頓服の種類の高さと注射剤の多用)。このことは医師体制上の問題もからむことから、一概に看護だけがということではないが、しかし、もし患者の訴えや落ち着きのなさを「煩わしさの対象」として思っているとしたら、それは(直接目に見えるものだけを頼りにする)DSMの根底を流れている思想性(患者にとって意味のある訴えや「症状」を撲滅の対象とする病理攻撃的治療観)と同じ方向を向いていると言えるのではないだろうか(身体科の「医学モデル」に基づいた精神看護!)。私は、前節でも述べたように精神科における薬物治療を否定する立場ではないが、精神医療はおそらくどこまでいっても「効率性」やグローバリゼーション(普遍性)とは相いれない世界であり、斉藤が述べたように“人間は人間によってしか癒されえない”と考えている。薬物は一時的であるにしても患者を「ラク」にする働きのあることは事実だが(そしてこちら側としても「ラク」な方法なのだが)、問題は双方が「ラク」の一点だけを共有する関係(薬物を介した共依存的関係)に陥ってしまうことで、患者自身が「躓きの要因となっている根っ子の部分」を見つめ、悩み、苦しみ、考え抜き、苦勞を背負いながらも自立し自律していく道を見失い、克服していかなければならない自己譲渡障碍(全て他人任せ)を逆にこちら側が強化(全て薬任せの人生)してしまう危険性が「薬だけのやりとりの関係」には孕んでいるし、患者の“孤独感”を強めるだけと考えている。

これまで述べてきたように、「非定型」薬を含めた抗精神病薬による有用性の限界のみならず、平均寿命の短縮や心臓突然死、その他のリスク(脳体積の減少など)が明らかになった今日、これからの私たちに求められてくる課題は、もっともらしく臨床の場に繰り返し流布されてくる通説や定説に対し「批判的な立場」を強化しつつ、今まで以上に薬物療法について学び、そして習熟する努力を重ねることと、“人薬”の効用(聴く力、言葉が持つ力、寄り添う力による「回復」に向けての関係性の構築)を一所懸命に研究し、磨き(何故なら、臨床作法の一つ「ジェンコ理論」からすると“人薬”の裏側は「人毒」であることから)、患者の安心と安全を保障しつつ可能な限り薬物への「依存度」を小さくすることで、患者が「病」を抱えながらもフツ〜に「人生を全うできる治療環境」を全体として創り上げていくことではないかと考えている。

引用文献；

- 1) 斉藤環；オープンダイアログが統合失調症の治療風景を変える可能性について；精神看護、Vol-17、No-4、p6-18(2014)
- 2) Scott,W.W et al ; Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications ; a prospective cohort study. Journal of Clinical Psychiatry,71:463-474, (2010)
- 3) Miller,D.D et al ; Extrapyramidal side-effect of antipsychotics in a randomized trial. Br J Psychiatry 193(4):379-288(2008)
- 4) Peluso,M.J al ; Extrapyramidal motor side-effects of first and second-generation antipsychotic drugs. British Journal of Psychiatry, 200;387-392(2012)
- 5) Trollor,J.N et al : Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first and second-generation antipsychotics. British Journal of Psychiatry, 201 ;52-56(2012)
- 6) Joukamaa,Matti et al ; Schizophrenia neuroleptic medication and mortality. Br Journal of Psychiatry,188,p122-127(2006)
- 7) Osborn,David P.J et al ; Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in People with severe mental illness from the United Kingdom's general practice research database. Archives of General Psychiatry, 64(2),p242-249(2007)
- 8) Saha,Sukanta et al ; A systematic review of mortality in schizophrenia : Is the differential mortality gap worsening over time ? . Archives of General Psychiatry, 64(10),p1123-1131(2007)
- 9) Boullin DJ et al :Increased platelet aggregation responses to 5-Hydroxytryptamine in patients taking chlorpromazine. Br J Clin Pharmacol 1975 ; 2 : 29-35
- 10) Leucht, S et al ; Are all antipsychotic drugs the same ? . Br Journal of Psychiatry, 199, 269-271(2011)
- 11) Leucht, S et al ; Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet, online June 27, 2013
- 12) David A Lewis et al ; The Influence of Chronic Exposure to Antipsychotic Medication on Brain Size before and after Tissue Fixation : A Comparison of Haloperidol and Olanzapine in Macaque Monkeys. Neuropsychopharmacology (2005) 30,1649-1661
- 13) Nancy C. Andreasen et al ; Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes : A longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2011 ; 68(2) : 128-137
- 14) Nancy C. Andreasen et al ; Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study. Am J Psychiatry. Jun 1, 2013; 170(6) 609-615
- 15) Lex Wunderink et al ; Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7Years of Follow-up of an Early Dose Reduction / Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. JAMA Psychiatry. 2013 ; 70(9) : 913-920
- 16) 2015 年津軽保健精神神経科医報 2015.Vol.8

## \* 事務局からのお知らせ

### ○ ～故仁木美知子さんを偲んで～

#### リフレッシュセミナーin 東京 2019 のご案内

交流促進協会の活動に命がけで取り組んでこられた、仁木美知子前理事長の一回忌を迎えました。「多くの日本の実践家に海外のすばらしい取り組みに触れていただき、また、それぞれがつながり、日本の精神保健医療福祉が少しでも良くなるように」という想いを引き継ぎ、未来につなげることが何より大切なことだと考え、「偲ぶ会」をリフレッシュセミナーとして開催させていただきます。

アメリカ(ヴィレッジ、ロングビーチ、モシャー先生自宅訪問)、カナダ(トロント ACT、バンクーバー)、イギリス(クラーク先生自宅訪問)、イタリア各地などの海外セミナーには530名の参加、国内セミナーにも6,000人を超えられる方々が参加されています。

今回、これまでのセミナーの内容やご参加履歴などを見直すことと、セミナーで仁木美知子さんがされてきたことを丁寧に振り返ることは、確実に日本の未来につながることで確信しております。今回は、ヴィレッジを白石弘巳先生、イタリアを坂本沙織さん、イギリスを助川征雄先生に原点からお話いただきます。また、会場からも、仁木美知子さんと親交があった皆さんから発言をいただきながら、同じ時間を過ごしていきたいと思えます。

ぜひ、多くの皆様のご参加をお待ちしています。

日時 令和元年 6月29日(土) 14:00～18:00

会費 1000円

会場 ハロー会議室 上野駅前 RoomA (別紙地図参照願います)

東京都台東区東上野 3-37-9 かみちビル 5階(1階「定食やよい軒」)

懇親会 19:00～ 会場未定(会費5000円程度を予定)

※参加のお申し込みは、メールでの受付とさせていただきます。

受付アドレス [ref-pj@mx5.ttcn.ne.jp](mailto:ref-pj@mx5.ttcn.ne.jp)

所属または住所、氏名、連絡先(携帯番号)記載の上、お申込み下さい。



### —編集後記—

平成14年(2002年)に精神保健福祉交流促進協会が誕生、そしてNPO法人化に向け活動中にRPJNewsは誕生しました。平成15年5月NPO法人格取得、翌16年1月号から各地の短信・事務局のお知らせなどの情報を発信する手段としてRPJNews新装発行させていただきました。新装発行最初の言葉は「人生後半、どんなことで皆様のお役に立てるか、楽しい人生の脚本をどの様に描こうか、と新年も気持ちを新たにしております。谷中輝雄」でした。毎月発行して今年は16年目に入っています。もう直ぐ令和時代に入りますが、谷中先生から引き継いだ仁木美知子の思いは長野理事長に引き継がれ、「日本の精神保健医療福祉が少しでも良くなるように」をモットーとする活動のお手伝いが少しでも出来ればと、事務局を手伝わせていただいております。(Mamoru Niki)

特定非営利活動法人 精神保健福祉交流促進協会 TEL090-1811-7119